

Forgiftning med hvit fluesopp (*Amanita virosa*) -

Patofysiologi, klinikk og behandling

Stina Margrethe Stålberg



Prosjektoppgave ved det medisinske fakultet

UNIVERSITETET I OSLO

17.09.12

Veileder: Dag Jacobsen MD, PhD, FAACT

Sammendrag

Innledning: Hvit fluesopp (*Amanita virosa*) er en forholdsvis vanlig sopp i Norge, og enkelte år finnes den i store mengder. Soppen forveksles lett med enkelte spiselige sopparter og kan ved inntak føre til alvorlig forgiftning. Prognosen for pasienter med slik forgiftning er som regel god, men alvorlig lever- og eventuelt nyreskade kan inntre.

Materiale og metode: Det ble innhentet to journaler fra Oslo universitetssykehus (OUS). Data fra journalene var utgangspunkt for de to kasuistikkene i oppgaven. Litteratursøk ble utført ved bruk av de medisinske databasene McMasterPlus og Medline/PubMed. Bøker ble benyttet til å finne informasjon om soppkarakteristika og toksinene (amatoksinene) i hvit fluesopp. Internettssidene til Helsebiblioteket, Giftinformasjonen og Mattilsynet ble brukt for å finne anbefalinger relatert til hvit fluesopp. Retningslinjer angående behandling av amatoksinforgiftning i Norge ble innhentet fra Helsebiblioteket.

Resultat: To pasienter inntok hvit fluesopp. De fikk symptomer på forgiftning i form av diare og oppkast, og ble begge innlagt ved OUS. De initiale gastrointestinale symptomer og tegn avtok cirka ett døgn etter innleggelsen, og pasientene utviklet levercellenekrose og sviktende syntesefunksjon i leveren. Pasientene fikk symptomatisk behandling i form av væske- og elektrolytttilskudd, og spesifikk behandling med silibinin og N-acetylcystein. Pasientene ble utskrevet i velbefinnende 4 og 3 dager etter innleggelse.

Diskusjon: Amatoksiner regnes som potensielt livstruende. Mortalitet ved slik forgiftning varierer, men opp mot 30 % er rapportert. Det viktigste amatoksinet er amanitin, som blokkerer mRNA-syntesen, genererer frie radikaler og induserer apoptose i tillegg til nekrose. Den generelle og spesifikke behandlingen av en slik forgiftning gjennomgås og de norske retningslinjene oppsummeres.

Abstract

Introduction: European destroying angel (*Amanita virosa*) is a common mushroom in Norway, and some years it is found in the Norwegian forest in huge amounts. The mushroom is easily confused with several edible species commonly consumed by humans, and can cause a serious poisoning. The prognosis for patients with amatoxin poisoning varies and depends on individual tolerance, amount of consumed mushroom and the treatment given.

Material and methods: Two patients with amatoxin poisoning treated at Oslo University Hospital were used as the basis for the present paper. A literature search was conducted by using the medical databases McMasterPlus and Medline/Pubmed. Books containing information about mushroom characteristics and the toxins in the European destroying angel were used as information source. The web pages from Helsebiblioteket (The Norwegian Electronic Health Library), Giftinformasjonen (National Poisons Information Centre) and Mattilsynet (Norwegian Food Safety Authority) were searched recommendations related to the mushroom poisoning. Guidelines for the Norwegian health care related to the treatment of amatoxin poisoning were obtained from the web pages of Helsebiblioteket.

Results: Two patients were hospitalized following the consumption of European destroying angel. They showed symptoms of poisoning, diarrhea and vomiting, and both ended up in the hospital. The first symptoms disappeared during the first 24 hours of admission, and the poisoning proceeded to liver damage. The patients got general intensive care treatment and specific treatment with the antidotes silibinin and N-acetylcysteine. Both had an uneventful recovery and were discharged after 4 and 3 days in the hospital.

Discussion: Amatoxin poisoning may be fatal with a mortality rate of up to 30 %. The main toxin is amanitin. The mechanisms of the toxin are blocking of the mRNA-synthesis, generating free radicals and to induce both apoptosis and necrosis. The general intensive care and the specific antidotes used by this intoxication are described. The Norwegian guidelines are summarized.

Innholdsfortegnelse

<u>Forside</u>	<u>s. 1</u>
<u>Sammendrag</u>	<u>s. 2</u>
<u>Abstract</u>	<u>s. 3</u>
<u>Innholdsfortegnelse</u>	<u>s. 4</u>
<u>1. Innledning</u>	<u>s. 5</u>
<u>2. Material og metode</u>	<u>s. 6</u>
<u>3. Resultat- kasuistikker</u>	<u>s. 7</u>
<u>4. Diskusjon</u>	<u>s. 11</u>
<u>4.1. Den klassiske klinikken</u>	<u>s. 11</u>
<u>4.2. Virkningsmekanisme for toksinene</u>	<u>s. 11</u>
<u>4.3. Behandling</u>	<u>s. 12</u>
<u>4.4. Standardbehandling i Norge</u>	<u>s. 14</u>
<u>5. Tiltak og forholdsregler for å unngå forveksling av sopp</u>	<u>s. 15</u>
<u>6. Ordforklaringer</u>	<u>s. 16</u>
<u>Referanseliste</u>	<u>s. 18</u>

Forgiftning med hvit fluesopp (*Amanita virosa*) –

patofysiologi, klinikk og behandling

1. Innledning

I Norge finnes mange spiselige sopp, en del uspiselige, noen giftige og et fåtall meget giftige sopp. Til sistnevnte gruppe hører hvit fluesopp (*Amanita virosa*) i slekten *Amanita*, der også andre giftige arter som grønn(*Amanita phalloides*)- og rød fluesopp (*Amanita muscaria*) hører til (1).

Hvit fluesopp er en forholdsvis vanlig sopp både i bar- og løvskog nord til Troms (2). Soppen vokser både på sandgrunn og i dyp mose, og hovedsesongen er fra sensommer til tidlig høst. Enkelte år kan soppen finnes i store mengder, mens andre år er den mer sjelden (1;3).

Hvit fluesopp er karakterisert ved å være helt hvit, på hatten, skivene under hatten og stilken. Med alderen kan soppen gulne litt på hatt og skiver. Stilken har flisete hvite skjell eller fnokker, og har en hvit, tynn ring festet høyt oppe. Ringen kommer av at unge sopper av arten har en hinne mellom hattkant og stilk, men som eldre løsner hattkanten og etterlater hinnen på stilken. Ringen kan falle av eller henge igjen i hattkanten. Hatten er lenge kjegleformet og sitter ofte skjevt på stilken. Etter hvert som hatten løsner fra stilken, flater den seg ut (1;3).

Årsaken til at hvit fluesopp er farlig, er at den lett kan forveksles med matsopp. Den vanligste forvekslingen er med sjampinjong (*Agaricus*). Det blir hver soppsesong advart mot akkurat denne feilplukkingen (3). Det er derfor etablert «Soppkontroller» flere steder der fagfolk sjekker om plukket sopp er trygge å spise (se pkt. 5) (4). Hvit fluesopp og sjampinjong kan være svært like, spesielt kan unge eksemplarer være vanskelige å skille. Den enkleste og viktigste forskjellen ligger i skivene, som hos den hvite fluesoppen alltid er hvite, i motsetning til sjampinjongens fargede. Unge sjampinjonger kan ha svært bleke skiver (blekgrå eller blekrosa), men fargen blir mer markant og går mot brunsvart med alderen. En annen forskjell er på stilkbasis, men den kan være vanskelig å oppdage. Stilkbasis hos den hvite fluesoppen er oppsvulmet og omgitt av en slire, noe sjampinjongene ikke har. Problemet med dette kjennetegnet er at sliren hos hvit fluesopp ofte er dekket av mose, slik at den ikke er synlig ved første øyekast (1;3).

En annen forveksling er mellom arter av røysopp (*Calvatia*, *Lycoperdon*, *Bovista*) og hvit fluesopp, begge ved unge eksemplarer. Men ved gjennomskjæring er disse enklere å skille fra hverandre. Den hvite fluesoppen vil ha anlegg for hatt og stilk, mens røysoppen er forholdsvis homogen og ustrukturert (1).

Antall mennesker som blir forgiftet med sopp varierer fra år til år, og antall som blir forgiftet med hvit fluesopp er vanskelig å fastslå. Det er ofte vanskelig å påvise hvilken sopp som en pasient er blitt syk av og det kan være en blandingsforgiftning med flere sopp. Identifikasjonen kan baseres på bildegjenkjenning gjort av pasienten, bilde av soppen som pasienten har med seg (de fleste har kamerafunksjon på mobiltelefon), analyse av soppmåltid evt. oppkast (4). Det finnes et eget firma

«Mycoteam» som tilbyr døgnkontinuerlig soppidentifikasjon i soppsesongen. Tjenesten brukes av blant annet Giftinformasjonen ved mistanke om alvorlig soppforgiftning (5).

Utfallet for pasienter forgiftet med hvit fluesopp varierer, og kan bero på flere faktorer som individuell toleranse, behandling, mengde av inntatt sopp og konsentrasjon av toksiner i hver enkelt sopp (6;7). De siste fem årene kjenner vi i Norge kun til ett fatalt tilfelle der leversvikt var dødsårsak, og hvor pasienten døde før levertransplantasjon kunne utføres (8).

2. Materiale og metode

To pasienter innlagt med forgiftning med hvit fluesopp ble benyttet som kasuistikker i oppgaven. Data fra journalene til pasientene var utgangspunktet for oppgaven.

Grafer over blodverdier tilhørende pasientene ble tegnet ved hjelp av MicrosoftExcel2010, for å illustrere utviklingen av sykdomsforløpet.

Litteratursøk ble avgrenset til de medisinske databasene McMasterPlus og Medline/PubMed. McMasterPlus ble valgt fordi den benytter prinsippene fra kunnskapspyramiden. I kunnskapspyramiden øker graden av oppsummering og kvalitetsvurdering mot toppen. En kan derfor finne oppsummert kunnskap og kvalitetsvurderte studier og artikler via denne søkemotoren. Medline/Pubmed er en stor database med fokus på generell- og klinisk medisin. Databasen inneholder flere/andre artikler enn McMasterPlus, men en må finne de relevante artiklene og kvalitetssikre dem selv. Søkord som ble brukt var *Amanita virosa*, amatoxins, phallotoxins, amanitin, N-acetylcysteine, silibinin, penicillin, mushroom poisoning, glutathione, chloroform, penny royal oil, clove oil, methionine og/eller en kombinasjon av disse.

Hensikten var å finne informasjon angående toksinene i hvit fluesopp, klinikk ved forgiftning med amatoksiner og behandling av en slik forgiftning. Det ble lagt vekt på å finne oversiktsartikler angående toksinene. Ved behandling og effekt av behandling ble også flere enkeltartikler benyttet. Det ble ikke lagt mye vekt på dyrestudier.

Bøker ble benyttet til å finne informasjon om soppkarakteristika og toksinene i hvit fluesopp.

Det ble utført søk innen internettsidene til Helsebiblioteket, Giftinformasjonen og Mattilsynet for å finne anbefalinger relatert til hvit fluesopp. Retningslinjer angående behandling av amatoksinforgiftning i Norge ble innhentet fra Helsebiblioteket.

3. Resultat

Kasuistikker:

Pasient 1 var en tidligere frisk 45 år gammel fransk kvinne på ferie med sin mann i Norge. Dag -2 (dag 0 er dagen da pasient 1 ble innlagt OUS, Ullevål) plukket kvinnen sopp som hun spiste kl. 20:00 samme kveld. Mannen spiste ikke av soppen. Morgenen dag -1 fikk kvinnen sterke magesmerter, oppkast og løs avføring. Hun ble vist bilder av hvit fluesopp og gjenkjente denne. Pasienten spiste trolig to stykker av denne svært giftige soppen og ble innlagt på lokalsykehus (dag 0).

Giftinformasjonen ble kontaktet og man startet standard behandling med acetylcystein (Mucomyst); først 9000 mg over 15 min og videre 3000 mg over 4 timer. Pasienten ble så overført til OUS, Ullevål, for videre behandling.

Ved ankomst akuttmottak, Ullevål, var pasienten våken, i god allmenntilstand og pustet relativt ubesværet med en frekvens på 21/min. Hun var svett og varm i huden og anga tørste og munntørrehet. Blodtrykket var 171/65 mmHg og pulsen var 74/min og regelmessig. Pasienten var afebril, uten patologiske funn ved somatisk undersøkelse og hadde ikke lenger smerter eller ømhet i magen, slik hun hadde tidligere på dagen. Venøse og arterielle blodprøver ble tatt.

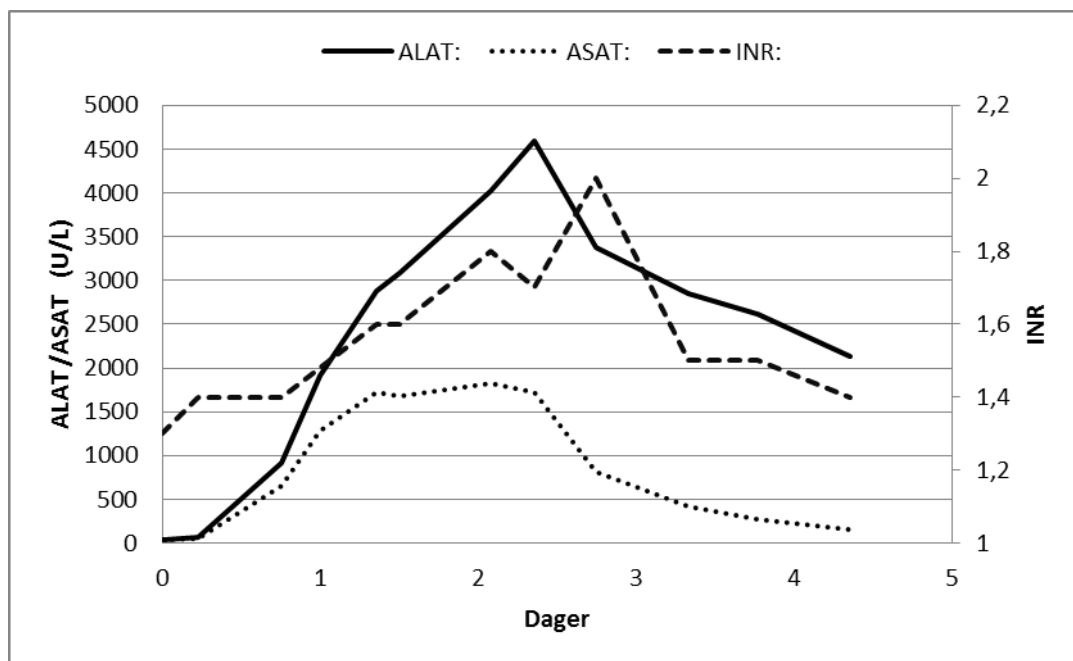
Arteriell blodgass viste en lett metabolsk acidose, med pH 7,3 og BE -8,4. Resultatene av de venøse prøvene vises i tabell 1.

Tabell 1. Utvalgte inntakstprøver ved OUS Ullevål for pasient 1, referanseverdier i parentes (data fra journal v/ OUS Ullevål).

Hb 15,4 g/100mL	(11,7-15,3 g/100mL)	Kreatinin 61 umol/L	(50-90 umol/L)
Hvite 14,5*10 ⁹ /L	(3,5-10,0 *10 ⁹ /L)	Bilirubin 13 umol/L	(5-25 umol/L)
Nøytrofile 13,0*10 ⁹ /L	(2,0-7,5 *10 ⁹ /L)	ASAT 36 U/L	(15-35 U/L)
INR 1,3	(0,9-1,2)	ALAT 43 U/L	(10-45 U/L)
Kalium 3,5 mmol/L	(3,6-5,0 mmol/L)	LD 208 U/L	(105-205 U/L)
Albumin 51 g/L	(36-45 g/L)	Glukose 11,4 mmol/L	(4,0-6,0 mmol/L)

Pasienten var klinisk dehydrert og fikk væskebehandling. Antidotbehandling med silibinin ble startet, 5 mg/kg hver 6.time. Siden pasienten veide 60 kg, ble det regnet ut at hun skulle ha 300 mg over 2 timer blandet i 35 mL glukose eller NaCl 0,9 %. Pasienten fikk i tillegg 20 g medisinsk kull hver 4. time via nedlagt ventrikelsonde. Mucomystbehandlingen fortsatte etter overflytting til medisinsk intensiv, Ullevål. Behandlingen var i samsvar med norske retningslinjer (2), som står oppsummert i diskusjonen.

Utover dag 0 viste arteriell blodgass tilbakegang av den metabolske acidosen, med økende pH og BE på -5,5. Nekroseparametrene (lever) ASAT (fig.1), ALAT (fig.1) og LD (fig.2) steg fra tilnærmet normale verdier til henholdsvis 649 U/L, 917 U/L og 559 U/L i løpet av dagen. Igangsatt behandling fortsatte og nye prøver ble rekvirert.

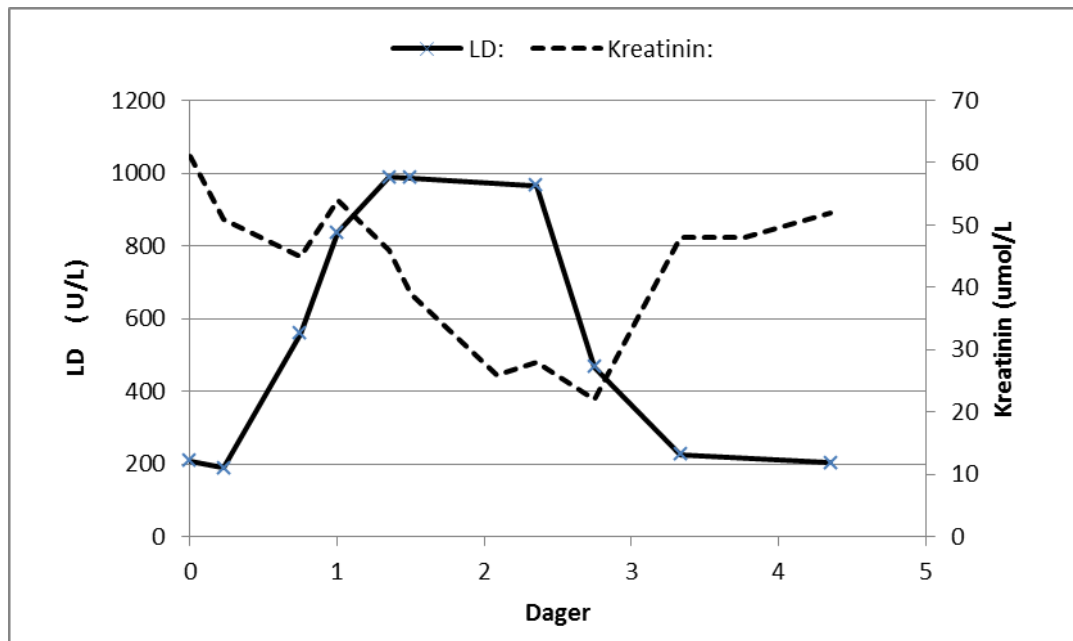


Figur 1. Utvikling av nekroseparametrene (lever) ASAT og ALAT og leverfunksjonsmarkør INR hos pasient 1 etter innleggelse ved OUS, Ullevål.

Dag 1 følte pasienten seg bedre og hadde mindre ubehag i magen. Også ved palpasjon var abdomen bløt og uøym. Fortsatt var ASAT, ALAT og LD stigende (fig.1 og fig.2). Leverfunksjonsmarkøren INR steg fra innkomst OUS fram til sent dag 2 med høyeste verdi på 2,0 (fig.1). Behandlingen med silibinin og acetylcystein fortsatte både dag 3 og 4.

Siden innkomst var pasienten stabil, men hadde lav kalium (3,3-3,6-3,5-3,0). Dag 2 ble det startet med kaliumtilskudd i 2 L væske. I løpet av dagen steg kaliumverdien til 3,7 og var da innenfor referanseområdet.

Dag 3 og 4 hadde pasienten fallende leververdier, og hun hadde ingen symptomer ved utskrivelse 6 dager etter forgiftning. Kvinnen reiste hjem til Frankrike samme dag, der hun skulle ha oppfølging og kontroll hos egen lege.



Figur 2. Utvikling av nekroseparameter (lever) laktatdehydrogenase (LD) og nyrefunksjonsmarkør kreatinin hos pasient 1 etter innleggelse ved OUS, Ullevål.

Pasient 2 var en 30 år gammel tidligere frisk mann fra Etiopia. To uker før aktuelle innleggelse flyttet mannen ut i en selvlaget kvisthytte i skogen. Kvelden dag -4 eller dag -3 (dag 0 er dagen da pasient 2 ble innlagt OUS, Ullevål) skal mannen ha inntatt 10-20 sopp etter koking. Ingen andre spiste av dette. Mannen fikk senere (dag -2) uttalt kvalme og oppkast sammen med vandig diaré. Tilstanden vedvarte til dag 0, da mannen ble innlagt ved Ahus. Pasienten var ved innkomst svært dehydrert og medtatt, men våken og sirkulatorisk stabil. Bilder av ulike sopp ble vist til pasienten. Av svar fra pasient ble det antatt at han hadde fått i seg grønn eller hvit fluesopp. Standardbehandling av en slik forgiftning etter norske retningslinjer (2) ble startet; acetylcystein, silibinin og medisinsk kull. INR-verdien til pasienten (fig.3) steg raskt dag 0 (2,1-3,9-4,2) og pasienten ble derfor overflyttet til OUS, Ullevål, som har en regional funksjon for dårlige/spesielle forgiftningsspasienter.

Ved innleggelse der var pasienten trøtt, men lett vekkbare. Han var lett dehydrert med tørre slimhinner og redusert hudturgor. Blodtrykket var stabilt rundt 120/60 mmHg og pulsen var 90/min. Respirasjonen var ubesværet og frekvensen normal. Pasienten var afebril, hadde verken magesmerter eller kvalme, men abdomen var diffust lett trykkømt.

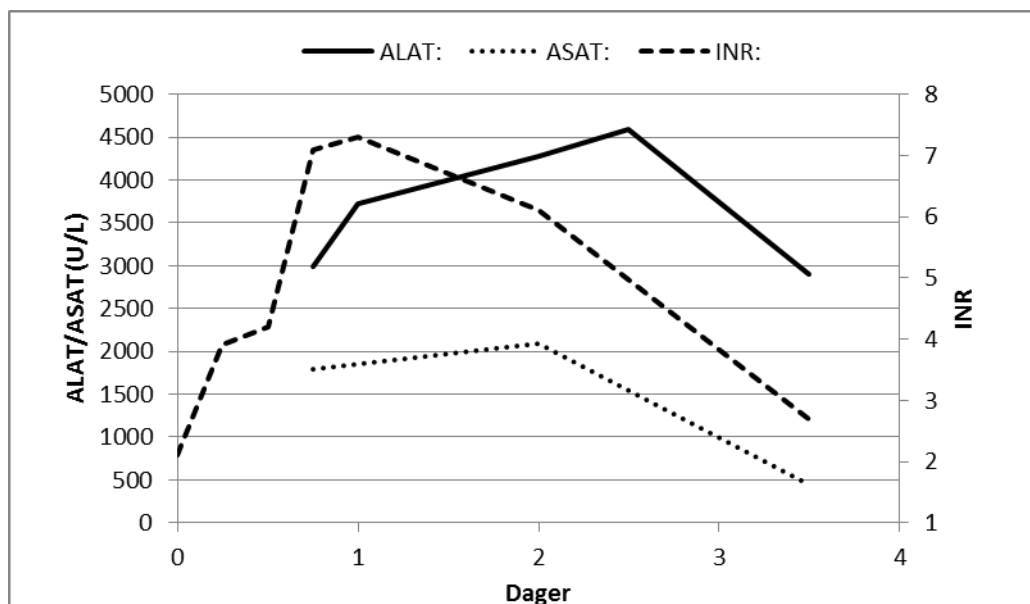
Transplantasjonsvurdering ble foretatt i samråd med vakthavende levertransplantasjonskirurg ved OUS, Rikshospitalet. Behandlingen som ble startet opp ved Ahus ble kontinuert.

Utvalgte blodprøver under oppholdet ved OUS Ullevål for pasient 2 vises i tabell 2.

Tabell 2. Utvalgte blodprøver ved OUS Ullevål for pasient 2, noen med minimum- og maksimumverdier i kronologisk rekkefølge (data fra journal v/ OUS Ullevål).

Hb 12,9 g/100mL	(11,7-15,3 g/100mL)	Kreatinin 94-58 umol/L	(50-90 umol/L)
Hvite $2,0-3,0 \cdot 10^9/L$	($3,5-10,0 \cdot 10^9/L$)	Bilirubin 75-176 umol/L	(5-25 umol/L)
Trc $211-100 \cdot 10^9/L$	($150-390 \cdot 10^9/L$)	ASAT 2090-447 U/L	(15-35 U/L)
INR 7,3-2,7	(0,9-1,2)	ALAT 4586-2898 U/L	(10-45 U/L)
Kalium 3,9-3,3 mmol/L	(3,6-5,0 mmol/L)	LD 1082-157 U/L	(105-205 U/L)
Albumin 33-29 g/L	(36-45 g/L)	ALP 59 U/L	(35-105 U/L)

Pasienten var innlagt ved OUS Ullevål fram til dag 3, da han ble overflyttet til Ahus igjen for videre behandling og oppfølging. Under oppholdet ved OUS, Ullevål, hadde pasienten en betydelig affeksjon av leveren, med høyeste målte INR-verdi på 7,3 og maksimale ASAT- og ALAT-verdier på henholdsvis 2090 U/L og 4586 U/L (fig.3). Han ble f.o.m. dag 0 t.o.m. dag 3 behandlet med silibinin 300 mg x 3 og fikk acetylcystein fra dag 0 og to døgn framover. De to første døgnene av oppholdet ved OUS, Ullevål, fikk pasienten også medisinsk kull 25 g hver 4. time inntil 5 doser i tillegg til innledningsdosen som ble gitt ved Ahus.



Figur 3. Utvikling av nekroseparametrene (lever) ASAT og ALAT etter innleggelse ved OUS, Ullevål, og leverfunksjonsmarkør INR etter innleggelse ved Ahus hos pasient 2.

4. Diskusjon

4.1 Den klassiske klinikken:

Forgiftning med hvit fluesopp følger oftest et klassisk forløp med flere faser. Fra inntak til første symptomer er det som regel en lang latensperiode på 5-24 timer. Første fase, den gastrointestinale fasen, består av vandig, evt. blodig diare, magesmerter og kvalme/oppkast i 1-2 dager (3;9;10). Også søvnighet har plaget flere pasienter i denne fasen (11). I andre fase, oftest 12-48 timer etter inntak, er det en tilsynelatende bedring (9;10). Men ved blodprøver kan det måles økende verdier av leverenzymene og forandringer i koagulasjonsparametre, kreatinin og urea, som tyder på subklinisk lever- og nyreskade (9;12;13). Tilstanden går som regel raskt over i fase tre, 24/48-72 timer etter inntak, med symptomgivende lever- og evt. nyreskade (10;12). Leversvikten kan føre til koagulasjonsforstyrrelser, encefalopati, kramper, koma og død (9-12;14).

Pasient 1 og 2 fulgte begge det klassiske forløpet av en amatoksinforgiftning. Leverskadene er som regel reversible, slik som hos våre pasienter, men alvorlige skader kan føre til død eller levertransplantasjon, og mer sjeldent til kronisk nyresvikt (10;13;15).

4.2 Virkningsmekanisme for toksinene:

Forgiftningen med hvit fluesopp skyldes flere toksiner, deriblant amatoksiner, phallotoksiner (7;16), virotoksiner(17), hemolytisk lectin og toxovirin (18).

Phallotoksiner er varmestabile, bicykliske heptapeptider. Ett av disse phallotoksinene er phalloidin. Phalloidin har en rasktvirkende toksisk effekt hos menneske (7), ved å påvirke actinpolymerisering (19) og ved svekkelse av cellemembranfunksjoner(10). Phallotoksiner regnes imidlertid ikke som medvirkende i den dødelige forgiftningen med hvit fluesopp, siden det er minimalt opptak av disse toksinene fra mage/tarmkanalen (7).

Virotoksiner har en sammenlignbar toksisk effekt med phallotoksiner, ved påvirkning av aktinpolymerisering og cellemembranstabilitet (20).

I en nyere studie (18) er det funnet tidligere ukjente toksiner i *Amanita virosa*; hemolytisk lectin og toxovirin. *A.virosa*-lectin medførte hemolyse av flere mammalske erytrocytter in vitro, inkludert humane. Toxovirin tilskrives en enzymatisk aktivitet, aminooksidase, og viste seg toksisk mot noen mammalske celler in vitro. Både hemolytisk lectin og toxovirin er sensitive for høy temperatur, og vil derfor kun spille en teoretisk rolle ved forgiftning med rå hvit fluesopp.

Amatoksiner er varmestabile, bicykliske octapeptider, og regnes som de dødelige toksinene i hvit fluesopp (7;10). En nyplukket hvit fluesopp på rundt 40 g kan inneholde 5-6 mg amatoksin, som regnes som en dødelig dose for et voksent menneske (1;7).

Amanitin regnes som hovedamatoksinet. Amanitin absorberes fra tarmen og går videre inn i leverceller via en Na⁺-taurocholat-kotransportør (Na⁺-avhengig gallesyretransportør) (21). Inne i cellene påvirker amatoksiner RNA-polymeraser, spesielt RNA-polymerase II. RNA-polymerase II er et enzym som katalyserer transkripsjon av DNA til mRNA. Amatoksinene blokkerer mRNA-syntesen og

dermed cellens produksjon av nye proteiner(7). De cellene som er mest utsatt for skade, er cellene med høyest celleutskifting, som epitel i GI-tractus, hepatocytter og visse celler i nyrene (10). Dette finner man igjen hos kasuistikkpasientene, som følger den klassiske klinikken, der symptomer og tegn fra mage/tarmkanalen og leveren dominerer.

Flere nyere studier peker mot at alpha-amanitin induserer apoptose og generering av frie radikaler i hepatocytterne, i tillegg til nekrose, og at apoptosen kan være med på å gi stor leverskade ved intoksikasjon med alpha-amanitin. De prooksidante egenskapene til alpha-amanitin kan også være en stor del av årsaken til levertoksisiteten (22-25).

Basert på 493 pasienthistorier mellom 1919 og 1980 var dødeligheten etter inntak av sopp i *Amanitas*lekten mellom 22 og 30 %, men med tydelige aldersforskjeller. Spesielt var det høy dødelighet blant barn, muligens fordi de får i seg mer gift pr kroppsmasse (26). Fremdeles regnes dødeligheten som helt opp mot 30 % ved amatoksinforgiftning (10).

4.3 Behandling:

Forgiftningen blir i Norge i dag behandlet generelt og spesifikt. Den generelle behandlingen går ut på å opprettholde homeostasen i kroppen, den spesifikke består av to antidoter.

Generell behandling:

Ved amatoksinforgiftning har leger gjennom tidene benyttet ulike typer av behandling, men det finnes intet spesifikt antidot og flere av behandlingene har usikker effektivitet og benyttes ikke lenger. Ulike land og sykehus har fortsatt forskjellige rutiner, men de fleste benytter generell intensiv behandling med væskeerstatning, glukose- og elektrolyttstabilisering (6;15;27). Nedsetting av aktivt kull gjøres for å absorbere og binde amatoksiner (10). Noen pasienter får ventrikkelskylling eller lakserende midler (28). Dette er sjeldent nødvendig da pasientene kommer seint til behandling og den klassiske klinikken tidlig i forløpet er preget av kvalme, oppkast og diare (10).

Videre er forsert diurese, hemodialyse, plasmaferese og hemoperfusjon omdiskutert, men har en teoretisk positiv effekt ved amatoksinforgiftning. Dette gjelder kun dersom det er satt i gang tidlig i forløpet (10;28). Disse invasive metodene er ikke en del av standardbehandling i Norge. Dersom pasienten får lever- og/eller nyreskade gis terapi rettet mot dette (2).

Spesifikk behandling:

Silibinin er en av de tre primære flavonolignandene som utgjør silymarin, som er ekstrakt fra planten *Silybum marianum*. Silibinin blir brukt til behandling av flere tilstander relatert til lever, galle og/eller forgiftninger. Silybin dihemisuccinate er antidoten som blir brukt ved amatoksinforgiftning (10;26).

De kjente virkningsmekanismene til silibinin er å påvirke opptak av toksiner til leverceller, stimulere proteinsyntese og leverregenerasjon, beskytte cellemembranen mot skade fra frie radikaler, øke glutationkonsentrasjonen i lever, fungere antiinflammatorisk og som en antioksidant (26;29;30). Alle disse virkningsmekanismene vil være positive ved en amatoksinforgiftning, ut ifra de skadene som er beskrevet ved slik forgiftning. Tidsintervallet mellom inntak av sopp og oppstart av behandling har

mye å si for utfallet, derfor skal behandling startes så tidlig som mulig. Det foreligger ingen kontrollerte studier om bruk av silibinin ved slike forgiftninger, og anbefalingene er kun basert på kasuistikker, case serier og teoretiske betraktninger.

Meldte bivirkninger ved behandling med silibinin er kvalme, leddsmerter, ubehag i epigastriet, kløe, urtikaria, hodepine og lakserende effekt (26).

Penicillin blir av noen kilder rekommandert (10), mens andre enten ikke har noe klart svar eller fraråder det. Årsakene til at det frarådes er manglende dokumentert klinisk effekt og det er også vist til at penicillin kan påvirke effekten av silibinin negativt (27;29). Penicillin og silibinin har en felles virkningsmekanisme; de hemmer opptaket av amatoksiner hos levercellen. Men silibinin har også positive intracellulære virkningsmekanismer som blir hemmet av samtidig penicillinbehandling (29;30). Det er flere teorier om mulige virkningsmekanismer til penicillin ved amatoksinforgiftning; blokkere opptaket av amatoksiner til hepatocytter, binding av sirkulerende amatoksiner, hindre binding av alpha-amanitin til RNA-polymerase og påvirke bindingen mellom alpha-amanitin og albumin. Selv om den beskyttende effekten av penicillin ikke er godt nok klarlagt, rekommanderes det fortsatt i noen artikler og bøker pga at det er et relativt trygt medikament med mulig positiv effekt ved denne type forgiftning (10;25).

Pasientene i kasuistikkene fikk ikke penicillin, fordi penicillin ikke er en del av retningslinjene for behandling av amatoksinforgiftning i Norge (2).

N-acetylcystein(NAC) er en viktig del av behandlingen av paracetamolforgiftning, og kommer en tidlig til med behandling, kan leverskadene muligens unngås. I denne type forgiftning fungerer NAC ved å detoksifisere NAPQI og uspesifikt ved free radical scavenging, forbedret blod-flow til visse organer og en antioksidierende effekt (10).

NAC brukes også som behandling ved andre forgiftninger som gir reduserte glutatinnivåer og økt dannelse av frie radikaler. Dette er forgiftninger som f.eks. med kloroform, karbontetraklorid, pennyroyal olje, nellikolje og også med sopp som inneholder cyclopeptider (amatoksiner) (10;25;31;32).

NAC er, sammen med cystamine og metionin, glutationforstadier som øker mengden redusert glutation i levercellene. NAC omdannes til cystein ved deacetylering, og går sammen med glysin og glutamat for å danne glutation. Ved dannelse av glutation er det cystein som er det hastighetsbegrensende steget. Glutation fungerer både som en reduserende enhet og antioksidant (10). Cysteamin og metionin kan også brukes som behandling ved forgiftninger som er levertoksiske, men er ikke like effektive som og har flere bivirkninger enn NAC (10;33).

I tillegg til å være et glutationforstadie, fungerer NAC ved en amatoksinforgiftning muligens som en hemmer av opptaket av amatoksiner til leverceller, beskytter mot frie radikaler og har en antioksidant effekt. Man har også funnet in vitro at både penicillin og NAC har en positiv effekt på den apoptose amanitin induserer i humane leverceller (25;30). Det foreligger imidlertid ikke kontrollerte studier ved amatoksinforgiftning hos menneske in vivo som dokumenterer effekten av NAC-behandling.

Ved NAC-behandling metaboliseres NAC i kroppen til ulike svovelholdige forbindelser, slik som cystein, glutation, metionin, cystin og disulfider. Dersom man administrerer NAC p.o må en tenke på at biotilgjengeligheten bare er 10-30 % på grunn av førstepassasjemetabolisme. Halveringstiden er både ved p.o-administrering og i.v-administrering rundt 2,5 h og et steady-state-nivå oppnås etter ca 12 timer ved hyppig eller kontinuerlig tilførsel (10).

Ved valg mellom administrering p.o og i.v, må en tenke over hva som skiller dem når det gjelder bivirkninger, sikkerhet, letteste måte for administrering og tilgjengelighet. Vanlige bivirkninger ved p.o-behandling er kvalme, oppkast og diare, som også er de vanligste bivirkningene til i.v-administrering. Ved i.v-behandling kan en få anafylaktoide reaksjoner. Flere studier viser til at visse pasientgrupper (for eks. atopikere, asmatikere) er mer utsatt for dette enn andre(34). De fleste reaksjonene er milde, men rundt 1 % av reaksjonene er alvorlige og i sjeldne tilfeller kan det føre til bronkospasme, hypotensjon og død(10;34).

Ved amatoksinforgiftning kan det kliniske bilde gjøre det vanskelig med p.o-administrering, og derfor får pasientene ofte i.v-behandling slik som pasientene i kasuistikkene.

4.4 Standardbehandling av forgiftning med hvit fluesopp i Norge:

Ventrikkeltømming kan vurderes.

Kulladministrering inntil 48 timer etter inntak. Doserer 25-100 g (voksne) og 10-50 g (barn) først som en enkeltdose, deretter 15-30 g (voksne) og 7,5-15 g (barn) i inntil seks enkeltdoser eller mer, administrert cirka hver 4. time. Kull skal også vurderes til pasienter som kommer sent i forløpet.

Tilstreb moderat forøket diurese de første 24-48 timene etter inntaket.

Silibinin infusjon (Legalon®) 5 mg/kg i.v. bolus infusjon over 1 time, fulgt av kontinuerlig infusjon på 20 mg/kg/24 timer. Kan startes inntil tre døgn etter inntak og kan fortsette behandlingen i inntil 6 dager i alvorlige tilfeller. Silibinin benyttes også til barn.

N-acetylcystein (Mucomyst®) gis i inntil 3 døgn etter inntak eller til normaliserte leververdier i alvorlige tilfeller. Doserer 150 mg/kg over 1 time intravenøst, fulgt av 50 mg/kg i løpet av 4 timer og 100 mg/kg over de neste 16 timene. Sistnevnte dosering kontinueres ved videre behandling.

Generell intensiv behandling ved hypoglykemi, lever- og nyresvikt, dehydrering og elektrolyttforstyrrelser. Ved forhøyet INR vurderes tilførsel av koagulasjonsfaktorer mot behovet for å monitorere grad av leversvikt via INR-verdiene. Hos de aktuelle to pasientene avsto man fra slik tilførsel slik at man bedre kunne monitorere leverskaden via INR-verdiene. MARS-dialyse («leverdialyse», dvs. å erstatte leverens funksjon) kan vurderes fram mot en evt. levertransplantasjon. Hemodialyse, hemoperfusjon, plasmaferese og hemofiltrasjon er ikke anbefalt. Kan benyttes dersom andre sykdommer tilsier dette (nyresvikt).

Hver 6.time kontrolleres klinisk status, koagulasjonsstatus, glukose, blodgasser, laktat, kreatinin, ASAT og ALAT. Ved normale leverprøver 3 dager etter inntak kan behandlingen avsluttes (2).

Dette er et omskrevet resyme av anbefalingene, for mer detaljert beskrivelse se [Helsebiblioteket.no/forgiftninger](https://helsebiblioteket.no/forgiftninger). Ved mistanke om forgiftning med hvit fluesopp bør man kontakte Giftinformasjonen for råd om behandling. Her blir alle forgiftningstilfeller loggført, leger kan få råd om behandlingsmuligheter ved evt. forgiftning og pasienter kan få råd om sikker sopplukking og tidlige tegn ved forgiftning (4).

4. Tiltak og forholdsregler for å unngå forveksling av sopp

Det å øke kunnskapen om sopp i befolkningen er noe som blir lagt stor vekt på, og det gjelder spesielt sopplukkere. De viktigste og farligste giftsoppene er viktige å kjenne, og hvilke matsopp de kan forveksles med. Et lurt tiltak dersom man er en uerfaren sopplukker, er å ta turen innom en soppkontroll (4;27). Soppkontroller arrangeres hver soppsesong av private soppkyndige og Mattilsynet. Mattilsynet legger også vekt på at korrekt tilberedning av sopp er viktig, og at feilaktig tilberedning er en hyppig årsak til ubehag og forgiftning (35). Andre tips er å selv kontrollere en og en sopp både ved plukking og rensing, og ikke spise sopp sanket av andre uten at man er sikker på at soppen er trygg (4). Mange sopplukkere tar ikke med seg hvite sopp i kurven. Et godt råd er at man alltid skal være ekstra varsom ved sanking av hvite sopp, evt. fraråde plukking ved stor usikkerhet hos plukker (36).

Forholdsreglene fra ulike hold er svært like, og i bunn og grunn handler alle om det samme. Man må være sikker på hvilke sopp man tar med seg hjem.

5. Ordforklaringer

OUS- Oslo universitetssykehus

Antidot- motgift

Medisinsk/aktivert kull- spesialbehandlet kull, absorberer toksiske substanser, uspesifikk

Ahus- Akershus universitetssykehus

Varmestabil- molekylet blir ikke forandret ved høye temperaturer

Bicyklisk- molekyl inneholder to ringformer

Polymerisering- molekyler går sammen og danner et større kompleks

GI-traktus- gastrointestinaltraktus, magesekk og tarm

Hemolyse- nedbrytning av blodceller

In vitro- eksperiment utført i prøveglass, ikke hele levende organismer

Transkripsjon- prosess der informasjonen i DNA avleses og overføres til RNA

Nekrose- uprogrammert celledød

Apoptose- programmert celledød

Hemodialyse- fjerning av blodets avfallsstoffer og væskeoverskudd ved hjelp av dialysemaskin (filtrasjon/diffusjon over semipermeabel membran)

Plasmaferese- fjerner plasma, substitueres med f.eks. albumin eller donorplasma

Hemoperfusjon- blod går igjennom et spesielt filter, mål om å fjerne spesifikke toksiner som ikke fjernes ved hemodialyse

Flavonolignan- sammensetning av flavonoid og lignan. Flavonoid er sekundær plantemetabolitt. Lignan er en østrogenlignende substans i planter

NAPQI- N-acetyl-p-benzoquinoneimine, toksisk, reaktiv metabolitt ved nedbrytning av paracetamol

Kloroform- giftig løsningsmiddel

Karbontetraklorid- giftig løsningsmiddel

Pennyroyal olje- giftig olje fra planter i myntefamilien, *Lamiaceae*

Biotilgjengelighet- i hvilken grad et stoff blir tatt opp via mage/tarm og når blodsirkulasjonen (0,5 = 50 % overgang til blodet).

p.o- per os, administrert via munnen

i.v- intravenøst, administrert via blodåre

Anafylaktoid reaksjon- ikke-immunologisk anafylaksi («allergi»)

Hemofiltrasjon- en type kontinuerlig dialyse, spesielt filter med større porer enn ved hemodialyse

Referanseliste

- (1) Gulden G, Schumacher T. Giftsopper og soppforgiftninger. Oslo: Universitetsforlaget; 1977.
- (2) Helsebiblioteket.no. Sopp, amatoksin (hvit fluesopp, grønn fluesopp og flatklokkehatt) - behandlingsanbefaling ved forgiftning. 2011 June 30
- (3) Persson H, Holmberg P, Marklund H, Muskos S, Torkelsen AE. Giftsopper i tekst og bilder. Oslo: Landbruksforlaget; 1988.
- (4) Giftinformasjonen, Helsedirektoratet. Unngå soppforgiftning. 2012 August 22
- (5) Giftinformasjonen, Helsedirektoratet. Årsberetning 2011 - Giftinformasjonen 50 år (1962-2011). 2012.
Ref Type: Online Source
- (6) Sorodoc L, Lionte C, Sorodoc V, Petris O, Jaba I. Is MARS system enough for A. phalloides-induced liver failure treatment? Hum Exp Toxicol 2010 Oct;29(10):823-32.
- (7) Wieland T, Faulstich H. Amatoxins, phallotoxins, phallolysin, and antamanide: the biologically active components of poisonous Amanita mushrooms. CRC Crit Rev Biochem 1978 Dec;5(3):185-260.
- (8) Jacobsen D. MD, PhD, FAACT. kopi 8-25.9.12-DJ.docx. (e-post. 26-9-2012).
Ref Type: Personal Communication
- (9) Vetter J. Toxins of Amanita phalloides. Toxicon 1998 Jan;36(1):13-24.
- (10) Nelson LS, Lewin NA, Howland MA, Hoffman RS, Goldfrank LR, Flomenbaum NE. Goldfrank's Toxicologic Emergencies. 9 ed. 2011.
- (11) Perez-Moreno J, Perez-Moreno A, Ferrera-Cerrato R. Multiple fatal mycetism caused by Amanita virosa in Mexico. Mycopathologia 1994 Jan;125(1):3-5.
- (12) Lim JG, Kim JH, Lee CY, Lee SI, Kim YS. Amanita virosa induced toxic hepatitis: report of three cases. Yonsei Med J 2000 Jun;41(3):416-21.
- (13) Broussard CN, Aggarwal A, Lacey SR, Post AB, Gramlich T, Henderson JM, et al. Mushroom poisoning--from diarrhea to liver transplantation. Am J Gastroenterol 2001 Nov;96(11):3195-8.
- (14) Bonnet MS, Basson PW. The toxicology of Amanita virosa: the destroying angel. Homeopathy 2004 Oct;93(4):216-20.
- (15) Vesconi S, Langer M, Iapichino G, Costantino D, Busi C, Fiume L. Therapy of cytotoxic mushroom intoxication. Crit Care Med 1985 May;13(5):402-6.
- (16) Wieland T, WIELAND O. Chemistry and toxicology of the toxins of Amanita phalloides. Pharmacol Rev 1959 Mar;11(1):87-107.

- (17) Faulstich H, Buku A, Bodenmuller H, Wieland T. Virotoxins: actin-binding cyclic peptides of *Amanita virosa* mushrooms. *Biochemistry (Mosc)* 1980 Jul 8;19(14):3334-43.
- (18) Antonyuk VO, Klyuchivska OY, Stoika RS. Cytotoxic proteins of *Amanita virosa* Secr. mushroom: purification, characteristics and action towards mammalian cells. *Toxicon* 2010 Jun 15;55(7):1297-305.
- (19) Lengsfeld AM, Low I, Wieland T, Dancker P, Hasselbach W. Interaction of phalloidin with actin. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1974 Jul;71(7):2803-7.
- (20) Loranger A, Tuchweber B, Gicquaud C, St-Pierre S, Cote MG. Toxicity of peptides of *Amanita virosa* mushrooms in mice. *Fundam Appl Toxicol* 1985 Dec;5(6 Pt 1):1144-52.
- (21) Kroncke KD, Fricker G, Meier PJ, Gerok W, Wieland T, Kurz G. alpha-Amanitin uptake into hepatocytes. Identification of hepatic membrane transport systems used by amatoxins. *J Biol Chem* 1986 Sep 25;261(27):12562-7.
- (22) Leist M, Gantner F, Naumann H, Bluethmann H, Vogt K, Brigelius-Flohe R, et al. Tumor necrosis factor-induced apoptosis during the poisoning of mice with hepatotoxins. *Gastroenterology* 1997 Mar;112(3):923-34.
- (23) Magdalan J, Ostrowska A, Podhorska-Okolow M, Piotrowska A, Izykowska I, Nowak M, et al. Early morphological and functional alterations in canine hepatocytes due to alpha-amanitin, a major toxin of *Amanita phalloides*. *Arch Toxicol* 2009 Jan;83(1):55-60.
- (24) Magdalan J, Ostrowska A, Piotrowska A, Izykowska I, Nowak M, Gomulkiewicz A, et al. alpha-Amanitin induced apoptosis in primary cultured dog hepatocytes. *Folia Histochem Cytobiol* 2010 Jan 1;48(1):58-62.
- (25) Magdalan J, Piotrowska A, Gomulkiewicz A, Sozanski T, Podhorska-Okolow M, Szlag A, et al. Benzylpenicillin and acetylcysteine protection from alpha-amanitin-induced apoptosis in human hepatocyte cultures. *Exp Toxicol Pathol* 2011 May;63(4):311-5.
- (26) Wellington K, Jarvis B. Silymarin: a review of its clinical properties in the management of hepatic disorders. *BioDrugs* 2001;15(7):465-89.
- (27) Svendsen BS, Gjellestad A, Eivindson G, Berentsen G, Jacobsen D. Alvorlige soppforgiftninger med giftslørsopp og hvit fluesopp. *Tidsskr Nor Laegeforen* 2002;8:777-80.
- (28) Thiel C, Thiel K, Klingert W, Diwold A, Scheuermann K, Hawerkamp E, et al. The enterohepatic circulation of amanitin: kinetics and therapeutical implications. *Toxicol Lett* 2011 Jun 10;203(2):142-6.
- (29) Ganzert M, Felgenhauer N, Schuster T, Eyer F, Gourdin C, Zilker T. [Amanita poisoning--comparison of silibinin with a combination of silibinin and penicillin]. *Dtsch Med Wochenschr* 2008 Oct;133(44):2261-7.
- (30) Magdalan J, Piotrowska A, Gomulkiewicz A, Sozanski T, Szlag A, Dziegiel P. Influence of commonly used clinical antidotes on antioxidant systems in human hepatocyte culture intoxicated with alpha-amanitin. *Hum Exp Toxicol* 2011 Jan;30(1):38-43.

- (31) Anderson IB, Mullen WH, Meeker JE, Khojasteh B, Oishi S, Nelson SD, et al. Pennyroyal toxicity: measurement of toxic metabolite levels in two cases and review of the literature. *Ann Intern Med* 1996 Apr 15;124(8):726-34.
- (32) Eisen JS, Koren G, Juurlink DN, Ng VL. N-acetylcysteine for the treatment of clove oil-induced fulminant hepatic failure. *J Toxicol Clin Toxicol* 2004;42(1):89-92.
- (33) Brok J, Buckley N, Gluud C. Interventions for paracetamol (acetaminophen) overdose. *Cochrane Database Syst Rev* 2006;(2):CD003328.
- (34) Sandilands EA, Bateman DN. Adverse reactions associated with acetylcysteine. *Clin Toxicol (Phila)* 2009 Feb;47(2):81-8.
- (35) Mattilsynet. Giftig sopp. 2012 August 21
- (36) Svare A. Giftige sopper- mange myter, få fakta. *Tidsskr Nor Lægeforen* 2002;1:91-3.